

AFERESI NELLE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE

Rosa Maria Strangi, Giuseppina D'Ascenzo, Roberta Bilenchi, Emanuele Trovato, Pietro Sansica, Valentina Gorgoglione

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università degli Studi di Siena, Sezione di Scienze Dermatologiche, Ospedale Le Scotte, Siena

Apheresis in dermatological disease

This report discusses the different types of apheresis used to treat skin diseases and focuses specifically on photopheresis or ECP (extracorporeal photochemotherapy). ECP is a systemic immunomodulatory therapy used successfully to treat many different, mainly autoimmune diseases such as cutaneous T-cell lymphomas, graft-versus-host disease, systemic sclerosis, atopic dermatitis, and pemphigus vulgaris. It has also proved effective against graft rejection after transplant. The exact mechanism by which the ECP performs its therapeutic activity is not yet entirely clear. However, at least 2 mechanisms have been identified that may explain the therapeutic effect. Firstly, ECP is able to induce downregulation of the self-allogeneic immune response that occurs in graft-versus-host disease, systemic sclerosis and atopic dermatitis, and secondly, it can stimulate an immune response against the neoplastic clones in patients with cutaneous T-cell lymphomas. At the Dermatology Clinic of the University of Siena, more than 100 patients with different immune-mediated diseases were treated with ECP. The results obtained are very interesting and our 20 years of experience confirm that the treatment is well tolerated. ECP can therefore be considered of great utility in the modulation of the immune system.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Atopic dermatitis,
Photopheresis,
Extracorporeal Photochemotherapy,
Graft-versus-host-disease,
Cutaneous T-cell lymphomas,
Systemic sclerosis

PAROLE CHIAVE:

Dermatite atopica,
Fotoaferesi,
Fotochemioterapia extracorporea,
Graft-versus-host-disease,
Linfomi cutanei a cellule T,
Sclerosi sistemica

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Rosa Maria Strangi
Dipartimento di Medicina Clinica e
Scienze Immunologiche
Università degli Studi di Siena
Sezione di Scienze dermatologiche
Ospedale Le Scotte
Viale Bracci 1
53100 Siena
e-mail: rosamariastrangi@yahoo.it

INTRODUZIONE

I tipi di aferesi utilizzati per le patologie dermatologiche sono rappresentati da plasmaferesi, immunoaferesi e fotoaferesi. Tali terapie sono adiuvanti e vengono praticate solo nei casi refrattari ai comuni trattamenti. Per quanto riguarda la plasmaferesi e l'immunoaferesi, le patologie dermatologiche più frequentemente trattate sono state, e sono tuttora, le malattie bollose autoimmuni (pemfigo, pemfigoide ed epidermolisi bollosa acquisita), caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro proteine strutturali della cute (rispettivamente desmogleina 1 e 3, collagene di tipo VII e XVII, laminina 5).

PLASMAFERESI

La plasmaferesi è raramente utilizzata, eccetto che in Giappone. È usata in casi acuti e gravi nei quali sono controindicati altri trattamenti e nei casi in cui c'è un'alta concentrazione di anticorpi circolanti che vengono estratti dal sangue durante la filtrazione.

Il suo svantaggio, insieme alla sua limitata sicurezza, è rappresentato dall'effetto *rebound* che si realizza dal 2° al 5° giorno e che potrebbe essere limitato dall'uso della ciclofosfamida, di immunosoppressori per via orale o di Ig endovenose, tuttavia solitamente insufficienti.

Gli effetti collaterali non sono comuni ma esiste un rischio sia di trombosi venosa che di infezioni. Inoltre,

è un trattamento molto costoso.

Anche se tale metodica (5-10 sedute allo scopo di ridurre i livelli di anticorpi) può portare a malessere generale con vomito, mielosoppressione e alopecia, è risultata efficace in numerose occasioni.

IMMUNOAFERESI (IA)

L'IA extracorporea utilizza 2 tipi di sistemi per l'assorbimento delle immunoglobuline dal plasma. Questi sistemi differiscono per il tipo di ligando e per la matrice utilizzati. Si distinguono, quindi, sistemi riutilizzabili e sistemi non riutilizzabili. Per quanto riguarda i primi, questi hanno una maggiore affinità per le IgG rispetto ai secondi. Nei sistemi riutilizzabili, vengono usate 2 colonne in parallelo ripetutamente rigenerabili e, di conseguenza, non c'è necessità di liquidi di rimpiazzo, poiché il paziente, nella linea di ritorno, riceve il suo stesso plasma purificato. I vantaggi dell'IA rispetto alla plasmaferesi sono: una specifica riduzione dei livelli di IgG, la possibilità di processare volumi maggiori di plasma e l'assenza di sostituzione con proteine estranee.

Attualmente, sono riportati risultati clinici promettenti nella Porpora trombocitopenica idiopatica, nel Rigetto da trapianto renale, nella Sindrome di Goodpasture, nella Sindrome di Guillain Barré, nella Miastenia grave, nelle Glomerulonefriti rapidamente progressive, nella Granulomatosi di Wegener, nella Sindrome emolitico-uremica, nell'Artrite reumatoide, nella Cardiomiopatia dilatativa idiopatica, nelle Malattie bollose autoimmuni e nel LES.

L'IA extracorporea è in grado di trattare una quantità illimitata di plasma con un favorevole rapporto costo-beneficio e possiede molti vantaggi rispetto ad altri sistemi di trattamento extracorporeo, quali:

- nessuna perdita di componenti plasmatiche essenziali che possano portare a problemi di coagulazione;
- nessuna somministrazione di fluidi che possano causare allergie o reazioni anafilattiche;
- nessun rischio di infezione derivato da prodotti plasmatici umani.

In ogni caso, l'utilizzo dell'immunoaferesi deve essere stabilito da un dermatologo con esperienza nel trattamento delle patologie bollose autoimmuni sempre dopo averne confermato la diagnosi sia con una biopsia (immunofluorescenza diretta) che con tests sierologici (immunofluorescenza indiretta e/o ELISA e/o immunoblotting e/o immunoprecipitazione).

Indicazioni:

Patologie bollose acute e gravi del gruppo del pemfigo (volgare, foliaceo, paraneoplastico)

Epidermolisi bollosa acquisita acuta e grave
Patologie bollose acute e gravi del gruppo del pemfigoide (pemfigoide bolloso, pemfigoide cicatriziale, pemfigoide *gestationis*) refrattarie a qualsiasi trattamento che abbiano un coinvolgimento >30% della superficie corporea e/o >25% delle mucose genitali e orali e un coinvolgimento di una o entrambe le congiuntive e/o della mucosa esofagea, nelle quali sia controindicata la terapia immunosoppressiva *standard*

Patologie refrattarie al trattamento *standard*.

Controindicazioni:

Ipersensibilità o allergia verso i materiali utilizzati nelle colonne

- Trattamento con un ACE inibitore
- Grave malattia cardiovascolare
- Grave infezione sistemica
- Peso inferiore ai 15 kg
- Ipofibrinogenemia

Protocollo

Fase d'attacco (induzione)

3-4 trattamenti consecutivi con sistemi ad alta affinità per le IgG (Immunosorba®, Globaffin®, Therasorb®)

In casi selezionati, 2 trattamenti consecutivi con sistemi a bassa affinità per le IgG (IM TR350®, IM PH350®)

Trattamenti successivi

I trattamenti successivi dipendono dalla gravità della malattia, una singola seduta di IA a settimana ripetuta allungando gli intervalli di tempo o cicli di 4 giorni a intervalli di 4 settimane (1).

RISULTATI

Nel primo paziente trattato da Schoen et al. nel 1998 con immunoaferesi extracorporea, affetto da pemfigo paraneoplastico, l'asportazione del tumore e 10 cicli di immunoaferesi in politerapia con corticosteroidi sistemici portarono a una guarigione delle lesioni mucocutanee e alla scomparsa degli autoanticorpi (2).

Successivamente, Schmidt nel 2003 e Shimanovich nel 2006 trattarono in tutto 14 pazienti con pemfigo volgare resistente a qualsiasi trattamento con cicli di immunoaferesi (per 4 giorni consecutivi seguiti da trattamenti settimanali e, successivamente, ogni 2, ogni 3 e ogni 4 settimane), associati a terapia con prednisolone (2 mg/kg al giorno) e azatioprina (1.5/2.5

mg/kg al giorno) o micofenolato mofetile (2-3 gr al giorno), conseguendo un rapido miglioramento delle lesioni mucocutanee e una riduzione dei livelli di Ig circolanti (3).

Negli ultimi anni, sono stati trattati anche 3 pazienti con pemfigo foliaceo, 2 con pemfigoide bolloso, 1 donna con pemfigoide *gestationis* durante l'ultimo trimestre di gravidanza e 1 caso con epidermolisi bollosa acquisita.

FOTOFERESI O FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA (ECP)

La ECP rappresenta un'innovativa metodica terapeutica in cui a una leucoferesi segue il trattamento PUVA (8-metossipsoralene + UVA) delle cellule prelevate dal torrente circolatorio. Al termine della fotoattivazione, i leucociti vengono reinfusi al paziente.

È una terapia immunomodulatoria sistemica che è stata introdotta nel trattamento della sindrome di Sezary fin dal 1987. Negli anni successivi è stata utilizzata con successo nel trattamento di tutti gli stadi di linfomi cutanei a cellule T (CTCL) e in molte altre patologie, la maggioranza delle quali a patogenesi autoimmune quali *Graft-vs-host disease* (GvHD), Rigoletto di organi trapiantati, Sclerosi sistemica, Dermatite atopica, ecc. (4).

Procedura terapeutica

Il trattamento viene attualmente effettuato mediante l'apparato Therakos UVAR XTS System, che è strutturato in modo da eseguire sia la leucoferesi che il successivo fotoirraggiamento dei leucociti con UVA in presenza di 8-metossipsoralene (8-MOP) (Fig. 1).

Il più comune protocollo terapeutico prevede l'effettuazione di 2 sedute in giorni consecutivi ogni 2 oppure ogni 4 settimane, diminuendo successivamente la frequenza delle sedute che, tuttavia, può essere variata in funzione del tipo di malattia e dell'evoluitività della stessa.

MECCANISMI D'AZIONE

Nonostante venga impiegata da più di 20 anni, non sono del tutto chiari i meccanismi con cui la ECP svolge la sua attività terapeutica.

Tuttavia, sono stati evidenziati almeno 2 meccanismi che possono spiegare l'effetto terapeutico della ECP: il meccanismo d'azione della ECP meglio conosciuto è l'induzione di una massiva apoptosi linfocitaria in seguito al trattamento con PUVA e favorita dal rilascio di citochine da parte dei monociti attivati. La

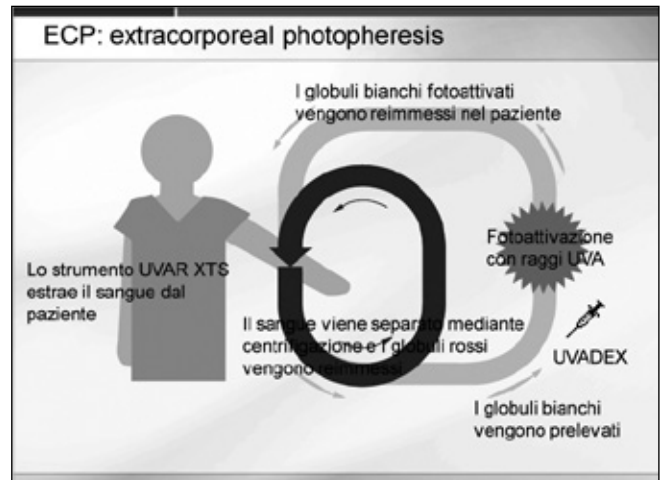


Fig. 1

ECP può indurre la differenziazione dei monociti in cellule dendritiche CD83+ immature fagocitanti attivamente corpi apoptotici cellulari. Quando queste cellule dendritiche sono reinfuse nella circolazione sistemica, fagocitano e processano il materiale antigenico tumorale, aumentando la sintesi delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e II. I peptidi associati con MHC di classe II vengono poi presentati ai linfociti T *helper* CD4+. La maturazione finale delle cellule dendritiche avviene grazie alle citochine prodotte da queste cellule T *helper* attivate. Infine, le cellule dendritiche così maturate e totalmente cariche di peptidi delle cellule T patogeniche migrano negli organi linfoidi secondari e stimolano sia i linfociti T CD8+ *naive* che le cellule *Natural Killer* a indurre una risposta citotossica diretta contro i cloni patogeni (cellule di Sezary). In questo senso, stimolano la risposta immunitaria in maniera equivalente a quella di un vaccino ("Vaccination theory") con la produzione e la proliferazione di cellule effettrici (cellule *Natural Killer* e T citotossiche). Questo è quello che avviene nei pazienti con CTCL che presentano cloni neoplastici nel sangue (cellule di Sezary). In questo caso, la ECP è in grado di indurre apoptosi linfocitaria, con aumentata esposizione di antigeni neoplastici, i quali vengono fagocitati dalle cellule dendritiche, con conseguente induzione di una risposta immunitaria CD8+ mediata (5) (Fig. 2).

Nel caso dei pazienti con cGvHD, in cui è presente una proliferazione policlonale dei linfociti T, la ECP induce apoptosi dei cloni linfocitari T alloreattivi. Tali corpi apoptotici, una volta reinfusi nel paziente, vengono fagocitati dalle cellule dendritiche che determinano un cambiamento nell'ambiente citochinico, con un au-

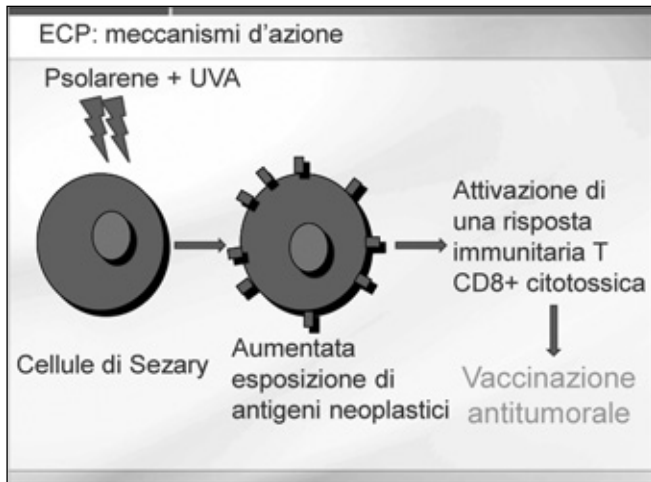


Fig. 2

mento dell'IL10 e una riduzione dell'IL1 e del TNF- α . L'IL10 influenza l'attività immunitaria determinando immunomodulazione, induzione di tolleranza e immunosoppressione, determinando un effetto immunosoppressivo diretto contro le cellule responsabili della GvHD, e favorisce l'attecchimento del midollo osseo (6).

Quindi, alla base dell'apparente opposta azione della ECP nei CTCL (patologia caratterizzata da uno sbilanciamento Th1/Th2 a favore di Th2) e nella GvHD (patologia caratterizzata da uno sbilanciamento Th1/Th2 a favore di Th1), vi è, in realtà, l'induzione di cellule T regolatorie tramite l'attivazione di differenti tipi di cellule dendritiche che consentirebbero il riequilibrio del *balance* alterato Th1/Th2.

È stato osservato come da un lato la ECP sia in grado di indurre una *down-regulation* della risposta immunitaria auto-allogena, come nel caso della GvHD, della SS e della DA, mentre, dall'altro, sia in grado di stimolare una risposta immunitaria contro i cloni neoplastici nei soggetti con linfomi cutanei a cellule T (Fig. 3).

È probabile che i principali fattori condizionanti il tipo di risposta immunitaria siano rappresentati dalle modalità dell'apoptosi, dal tipo e dallo stato funzionale delle cellule dendritiche e dei loro precursori, così come dalla quantità e dall'attività degli stimoli influenzanti la funzione immunitaria (attività Th1 e Th2, ILs, terapia, ecc.)

LA NOSTRA ESPERIENZA

Presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Siena, il servizio di ECP è attivo dal 1989 e sono stati trattati (alcuni sono ancora in terapia) più di 100 pazienti, di cui, in particolare, 20 affetti da CTCL, 32

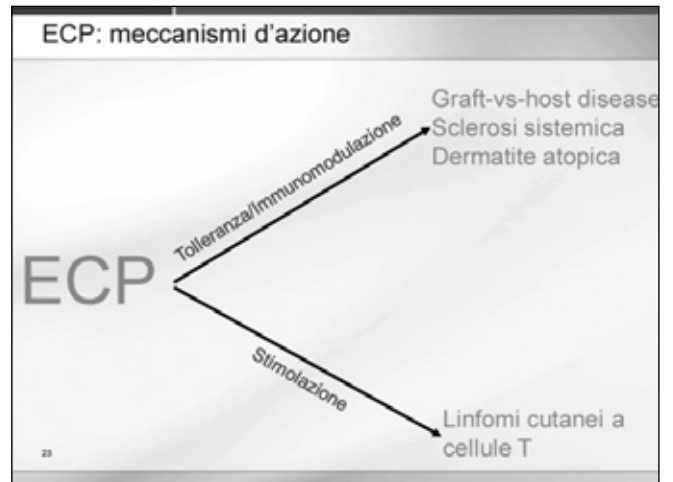


Fig. 3

da GvHD cronica, 10 da GvHD acuta, 20 da sclerosi sistemica, 6 da dermatite atopica, 5 da pemfigo volgare, 12 trapiantati cardiaci e 4 trapiantati polmonari.

Dei 117 pazienti trattati con ECP, 65 sono migliorati e in 16 si è ottenuta la stabilizzazione della malattia, mentre in 25 è stata evidenziata una progressione della patologia. Infine, in 11 casi, si è verificato il decesso del paziente, non sempre correlato alla malattia.

Sono stati trattati con la ECP 20 pazienti con CTCL, di cui 7 con Sindrome di Sezary e 13 con micosi fungoide. Prima del trattamento, per ogni paziente sono stati eseguiti sia lo studio istologico che immunofenotipico su materiale bioptico cutaneo, prelevato dal centro di biopsie eseguite su lesioni ampie. Sono state, inoltre, effettuate la ricerca delle cellule di Sezary nel sangue periferico e quella di cloni cellulari T, mediante l'analisi del riarrangiamento del gene TCR β . La valutazione della risposta clinica è stata effettuata sulla base del quadro clinico cutaneo (scomparsa/riduzione delle lesioni cutanee, stabilizzazione o progressione). Per quanto riguarda i 7 pazienti con Sindrome di Sezary, è stato osservato un *outcome* positivo nel 57% dei casi, in linea con i dati riportati in letteratura (la percentuale di risposta varia dal 31% all'80% a seconda degli studi): in 3 pazienti è stato evidenziato un miglioramento del quadro clinico, mentre in uno, con malattia rapidamente progressiva, è stata ottenuta una stabilizzazione. Infine, in 2 pazienti con Sindrome di Sezary non è stata evidenziata nessuna risposta alla ECP, mentre uno è deceduto dopo pochi cicli.

Per quanto riguarda i 13 pazienti con micosi fungoide (MF) è stata ottenuta una percentuale di risposta pari all'85%. Infatti, solo 2 non hanno ottenuto beneficio dalla terapia con ECP, manifestando una progressione delle lesioni cutanee, per cui è stato interrotto il trattamento, mentre tutti gli altri sono migliorati, rag-

giungendo, in alcuni casi, la remissione clinica (7).

Sono stati trattati con ECP 32 pazienti con GvHD cronica resistenti alla terapia immunosoppressiva. Il contributo della ECP alle altre terapie è stato considerato determinante quando la remissione completa è stata clinicamente valutata in tutti gli organi coinvolti e quando la dose di immunosoppressori poteva essere ridotta di almeno il 50% rispetto alla terapia iniziale; è stato, invece, reputato inefficace quando veniva evidenziata una progressione della malattia in uno degli organi implicati oppure quando era necessario aumentare la dose di immunosoppressori. La risposta alla ECP veniva considerata vantaggiosa in tutti gli altri casi che si interponevano tra le valutazioni predette. È stato possibile osservare complessivamente un *outcome* positivo nel 78% dei pazienti. La ECP è risultata fondamentale nel 53% dei casi, vantaggiosa nel 25% dei casi e inefficace nel 22% dei casi, influenzando, quindi, positivamente il decorso della malattia nel 78% (53%+25%) dei casi. La risposta dei vari organi alla ECP (miglioramento del coinvolgimento cutaneo, della mucosa orale, del fegato e delle congiuntive) è in linea con quanto osservato da altri Autori. In particolare, sulla cute, mediante biopsie sequenziali, è stato possibile evidenziare una risposta completa alla ECP in 14/27 casi e una risposta parziale in 8/27 casi. La ECP si è rivelata particolarmente efficace nei pazienti affetti da trombocitopenia, dove è stata registrata una risposta completa (quando, cioè, le piastrine tornavano a valori normali compresi nel range 130-400 x 10⁹/L) in più del 90% dei casi.

Il trattamento con ECP è stato effettuato su 20 pazienti affetti da sclerosi sistemica secondo i criteri ARA. La valutazione del coinvolgimento cutaneo è stata fatta prima della terapia e durante, con la misurazione dell'apertura orale (in centimetri) e dell'apertura palmare (distanza tra primo e quinto dito della mano in centimetri) e tramite l'elastometria computerizzata su aree cutanee *standard* (dorso delle mani, avambracci, torace e fronte). Dei 20 pazienti trattati, 3 sono deceduti dopo poco per cause estranee alla sclerosi sistemica (carcinoma polmonare, arresto cardiaco, carcinoma squamocellulare), per cui non è stato possibile, in questi casi, fare una valutazione del trattamento. Solo 1 di questi casi aveva mostrato un discreto miglioramento del coinvolgimento cutaneo. Degli altri 17 pazienti, 6 hanno tratto notevole giovamento dal trattamento con la ECP, con riduzione dell'indurimento sclerotico cutaneo. In altri 5 pazienti è stata raggiunta la stabilizzazione della malattia: in particolare in 2 soggetti è stato possibile sospendere il trattamento dopo 2 anni, senza, a tutt'oggi, una ripresa della malattia. Infine, i 6 pazienti rimanenti hanno sospeso il trattamento, in genere dopo pochi cicli, per motivi vari, tra i quali scarsa responsività, o per la difficoltà

di raggiungere il nostro centro da sedi lontane (8).

Per quanto riguarda la dermatite atopica, sono stati trattati 6 pazienti refrattari alle terapie immunosoppressive convenzionali. In accordo con quanto osservato in letteratura, la terapia si è dimostrata efficace: tutti i pazienti hanno, infatti, manifestato un netto miglioramento del quadro clinico ma, alla sospensione del trattamento, ogni soggetto è andato incontro a *rebound*. In seguito al trattamento, in 5 casi, è stata osservata una riduzione delle IgE totali.

La nostra esperienza conferma anche quanto riportato dagli studi presenti in letteratura circa la sicurezza e l'efficacia della ECP nei pazienti trapiantati cardiaci in fase di rigetto. Infatti, la ECP è stata usata come terapia adiuvante alla terapia immunosoppressiva in 12 pazienti, ottenendo un effetto benefico in 9 pazienti, come dimostrato dalle biopsie endomiocardiche con la conseguente riduzione della terapia immunosoppressiva.

Per contro, i nostri dati (anche se esigui), relativi all'efficacia della ECP come terapia adiuvante alla terapia immunosoppressiva nel trattamento dei pazienti trapiantati polmonari in fase di rigetto, non concordano con quelli della letteratura. Infatti, dei 4 pazienti trattati, uno solo (25%) è attualmente in vita: si tratta di una donna che ha praticato il trattamento per un mese, dovendolo, però, poi sospendere per lo sviluppo di gravi infezioni polmonari, che ne hanno reso impossibile il proseguimento. Gli altri 3 pazienti (75%) sono, invece, deceduti.

Il ruolo della ECP nel *management* del rigetto acuto e cronico del trapianto renale è controverso. Infatti, dai pochi studi disponibili si evidenziano differenti risultati: Horina et al. hanno riportato che i pazienti non hanno tratto beneficio dalla terapia (9). Dall'Amico et al. hanno documentato un miglioramento della *clearance* della creatinina con il trattamento in 7/10 pazienti affetti da rigetto acuto ricorrente/refrattario. Inoltre, hanno evidenziato una marcata riduzione sia degli episodi di rigetto che della necessità di immunosoppressione dopo trattamento per 6 mesi con la ECP (10). Kumlein G et al. hanno riportato, seppur in una piccola serie di pazienti con rigetto acuto, refrattari alla terapia convenzionale, l'efficacia del trattamento con la ECP. Dal momento che i casi di rigetto acuto refrattario in pazienti con trapianto renale non responsivi alla terapia convenzionale hanno una prognosi incerta, è stato ipotizzato che la ECP possa contribuire a un miglioramento della prognosi stessa (11).

Poiché non esistono in letteratura *trials* randomizzati e l'esperienza clinica è molto limitata, le evidenze che giustificano l'uso della ECP per il *management* del rigetto di trapianto renale sono scarse e richiedono ulteriori studi.

CONCLUSIONI

La ECP rappresenta il risultato interdisciplinare volto a realizzare un presidio terapeutico di grande utilità nella modulazione del sistema immunitario. Anche se il trattamento con la ECP si è spesso dimostrato efficace, è necessaria la realizzazione di ampi *trials* randomizzati *placebo* controllati per avere risultati definitivi. L'esatto meccanismo d'azione con cui la ECP svolge la sua attività terapeutica non è ancora chiarito del tutto. Per quanto riguarda la nostra esperienza, dal 1989 a oggi, presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Siena, sono stati trattati con ECP più di 100 pazienti con differenti patologie immunomediate. I risultati ottenuti sono molto interessanti e, in genere, sono in linea con quelli di altri studi presenti in letteratura, tranne quelli relativi all'inefficacia nel trattamento dei pazienti trapiantati polmonari in fase di rigetto.

La nostra esperienza ventennale conferma anche che la ECP è una terapia relativamente ben tollerata. Il maggiore svantaggio della terapia è, comunque, determinato dal suo elevato costo: nonostante ciò riteniamo che le politiche sanitarie attuali dovrebbero prendere in considerazione anche tale opportunità terapeutica.

RIASSUNTO

Nella mia relazione, ho trattato i diversi tipi di aferesi utilizzati per il trattamento di patologie dermatologiche e, nello specifico, ho focalizzato l'attenzione sulla Fo-

toferesi o ECP (Fotochemioterapia Extracorporea).

La ECP è una terapia immunomodulatoria sistemica utilizzata con successo nel trattamento di molte patologie, la maggioranza delle quali a patogenesi autoimmune: Linfomi cutanei a cellule T (CTCL), Graft-versus-host disease (GvHD), Rigetto di organi trapiantati, Sclerosi sistemica (SS), Dermatite atopica (DA) e Pemfigo volgare.

L'esatto meccanismo d'azione con cui la ECP svolge la sua attività terapeutica non è ancora chiarito del tutto. Tuttavia, sono stati evidenziati almeno 2 meccanismi che possono spiegarne l'effetto terapeutico. Da un lato, la ECP è in grado di indurre una down-regulation della risposta immunitaria auto-allogena, come nel caso della GvHD, della SS e della DA, mentre, dall'altro, è in grado di stimolare una risposta immunitaria contro i cloni neoplastici nei soggetti con CTCL.

Presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Siena, sono stati trattati con ECP più di 100 pazienti con differenti patologie immunomediate. I risultati ottenuti sono molto interessanti e la nostra esperienza ventennale conferma che la ECP è una terapia ben tollerata. La ECP rappresenta, pertanto, il risultato interdisciplinare volto a realizzare un presidio terapeutico di grande utilità nella modulazione del sistema immunitario.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Zillikens D, Derfler K, Eming R, et al. Recommendations for the use of immunoadsorption in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 881-7.
2. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, et al. Immunoadsorption in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 706-10.
3. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 768-74.
4. Edelson RL. Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 565-77.
5. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T cell lymphoma. *Immunology* 1997; 92: 99-103.
6. Fimiani M, Di Renzo M, Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2004; 150 (6): 1055-60.
7. Rubegni P, De Aloe G, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy in long-term treatment of early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 894-6.
8. Fimiani M, Rubegni P, Flori ML, Mazzatenta C, D'Ascenzo G, Andreassi L. Three cases of progressive systemic sclerosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol Res* 1997; 289 (2): 120-2.
9. Horina JH, Müllegger RR, Horn S, et al. Photopheresis for renal allograft rejection. *Lancet* 1995; 346: 61.
10. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 121-7.
11. Kumlein G. Photopheresis for the treatment of refractory renal graft rejection. *Transplantation* 2005; 79: 123.